

# Dystrophie rétinienne cristalline de BIETTI

**Dr Bernard PUECH** bpuech@nordnet.fr  
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie  
Hôpital Roger Salengro.  
LILLE FRANCE

**MIM NUMBER** OMIM 210370, 608614 (CYP4V2)

**Synonymes** BCD, Dystrophie cornéo-rétinienne cristalline de Bietti, dégénérescence tapéto-rétinienne de Bietti avec dystrophie cornéenne marginale, rétinopathie ponctuée scintillante.

## 1 Généralités

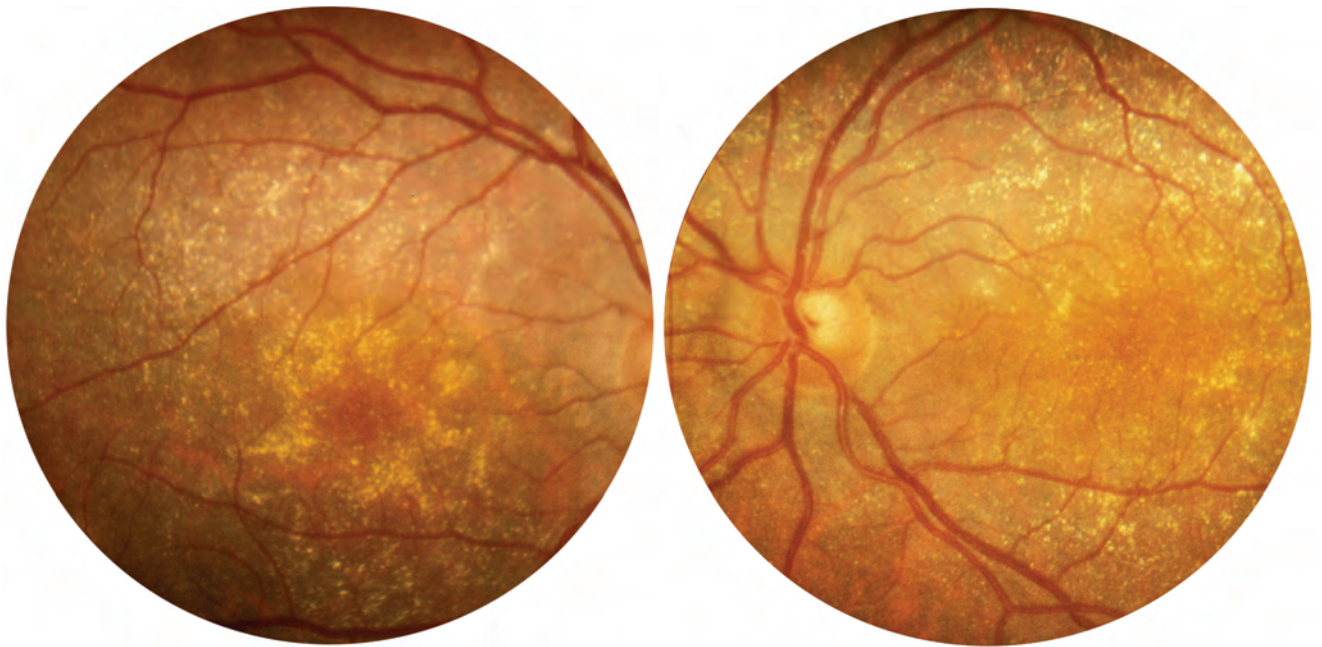
La dystrophie cristalline de Bietti est une dystrophie rétinienne bilatérale qui se caractérise par la présence de nombreux cristaux réfringents que l'on peut observer dans la rétine, la choroïde, au niveau du limbe cornéen et dans les lymphocytes. Elle évolue progressivement vers une atrophie chorioretinienne majeure à évolution centrifuge, partant du pôle postérieur vers la périphérie.



**Fig.1:** BCD au début. Il existe un remaniement maculaire discret et de nombreuses ponctuations réfringentes. La cornée ne présente aucune inclusion au niveau limbique. La périphérie ne présente aucune ponctuation (Courtoisie du Pr J.-J. Delaey).

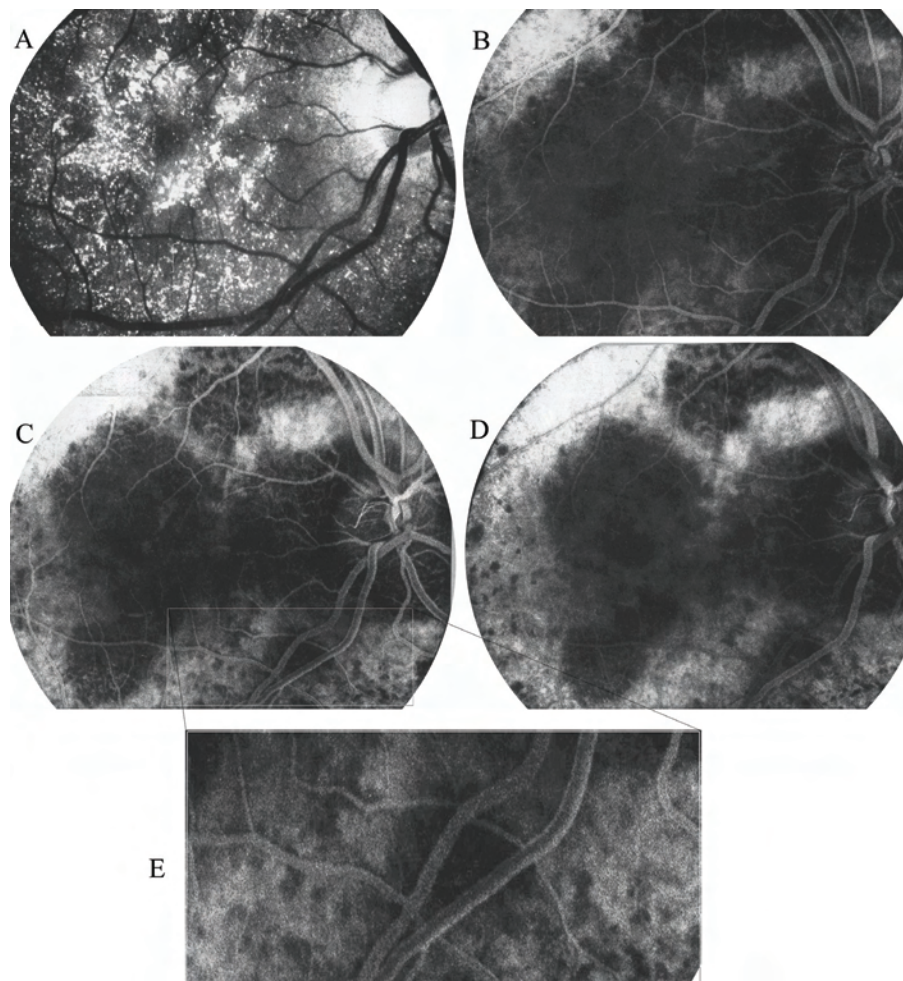
L'affection est réputée très rare, mais plus fréquente dans les pays méditerranéens et chez les Chinois. Le premier cas décrit en France date de 1972<sup>12</sup> et une récente étude, dans une

population de l'Ouest européen, montre qu'elle est peu diagnostiquée puisqu'elle représente 3% des rétinites pigmentaires non syndromiques <sup>10</sup>.



**Fig.2:** Apparition d'une rétinopathie ponctuée scintillante chez un homme de 32 ans originaire d'Algérie sans antécédents familiaux <sup>12</sup>. A droite, la « myriade de paillettes dorées » semble encercler la fovéola ; il n'y a pas de dépôts cornéens. Dix ans plus tôt, à l'âge de 22 ans le patient a simplement observé une modification de son acuité en particulier lors du passage de la lumière vive à la semi-obscurité. L'ERG à 32 ans est encore normal en amplitude en photopique et en scotopique mais il y a tout de même altération des cônes puisque la courbe d'adaptation selon la technique de Jayle (1971) donne un point alpha à  $7^{-2}$  alors qu'il devrait être à  $10^{-3}$ , il faut donc beaucoup plus de lumière pour atteindre le point alpha. L'EOG est discrètement altéré à droite et normal à gauche. La périmétrie de profil confirme une périfovéolopathie plus marquée à droite et le champ visuel un scotome central (Clichés courtoisie du Pr P. Turut).

C'est en 1937 que l'ophtalmologiste italien Giambattista Bietti <sup>2,3</sup>, a décrit l'association dystrophie rétinienne et dystrophie cornéenne chez trois patients. Dans les années 1980, on découvre que les dépôts dans la rétine et dans la cornée sont également visibles en microscopie électronique dans les fibroblastes conjonctivaux et dans les lymphocytes circulants <sup>13, 14</sup>. En 1998, Lee montre que ces dépôts sont secondaires à une anomalie du métabolisme des lipides <sup>8</sup>. En 2000, le gène est localisé en 4q35.1, puis individualisé, en 2004, sous le nom de CYP4V2 qui code pour le cytochrome P450 impliqué dans la synthèse des acides gras <sup>9</sup>. A ce jour, 34 mutations ont été découvertes et publiées à partir de 104 familles <sup>15</sup>. La maladie est héréditaire de transmission autosomique récessive <sup>4, 10</sup>. La plupart des cas sont sporadiques mais l'expression étant très variable d'une famille à l'autre et à l'intérieur même des fratries, il est probable que tous les cas ne sont pas dépistés. L'âge de découverte est le plus souvent situé dans la deuxième décennie mais on trouve dans la littérature des descriptions avant 10 ans et des découvertes de la maladie après 55 ans. Certains patients, en particulier en Asie, où l'affection est réputée assez fréquente, n'ont pas de lésion de cornée mais un aspect rétinien typique <sup>15</sup>.

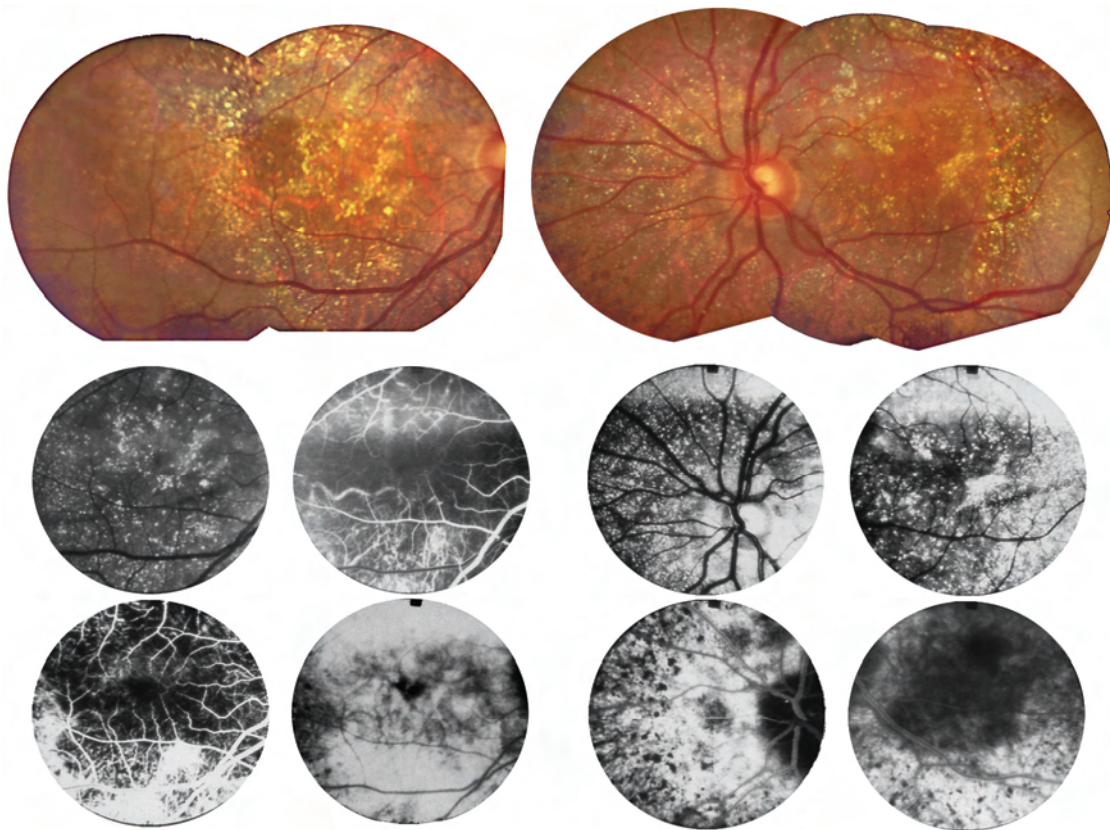


**Fig. 3:** Patient de la figure 2. Les punctuations réfringentes dorées ne sont pas visibles en angiographie fluorescéinique et l'on trouve au pôle postérieur en péripapillaire et fovéolaire des plages arrondies d'hypofluorescence masquant la choriocapillaire dès le temps artériel côtoyant des plages hyper fluorescentes donnant une trop grande visibilité de la choriocapillaire; ces dernières correspondant probablement à un début d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (A, B, C, D). On trouve dans ces zones hyper claires en mi-périphérie un aspect moucheté de petites taches hypofluorescentes qui correspond aux images observées en auto fluorescence où la rétine est cette fois hypo fluorescente avec de multiples petites plages hyper autofluorescentes (E). Cet aspect moucheté ne correspond à aucune image sur les clichés couleur du fond d'oeil. A ce stade l'épithélium pigmenté en extrême périphérie est pratiquement normal.

## 2 Aspect clinique :

Le tout début de l'affection est celui de l'apparition des punctuations réfringentes ou « cristaux », ils se situent en intra rétinien (Fig.1, 2) et en intra cornéen (Fig. 6). Ces punctuations, de couleur jaune-doré au pôle postérieur, brillent et deviennent blanchâtres, punctiformes et de plus en plus rares vers la périphérie; elles ne donnent aucune gêne fonctionnelle mais la baisse d'acuité visuelle et l'altération de la vision en faible luminosité peuvent constituer les premiers signes d'appel.



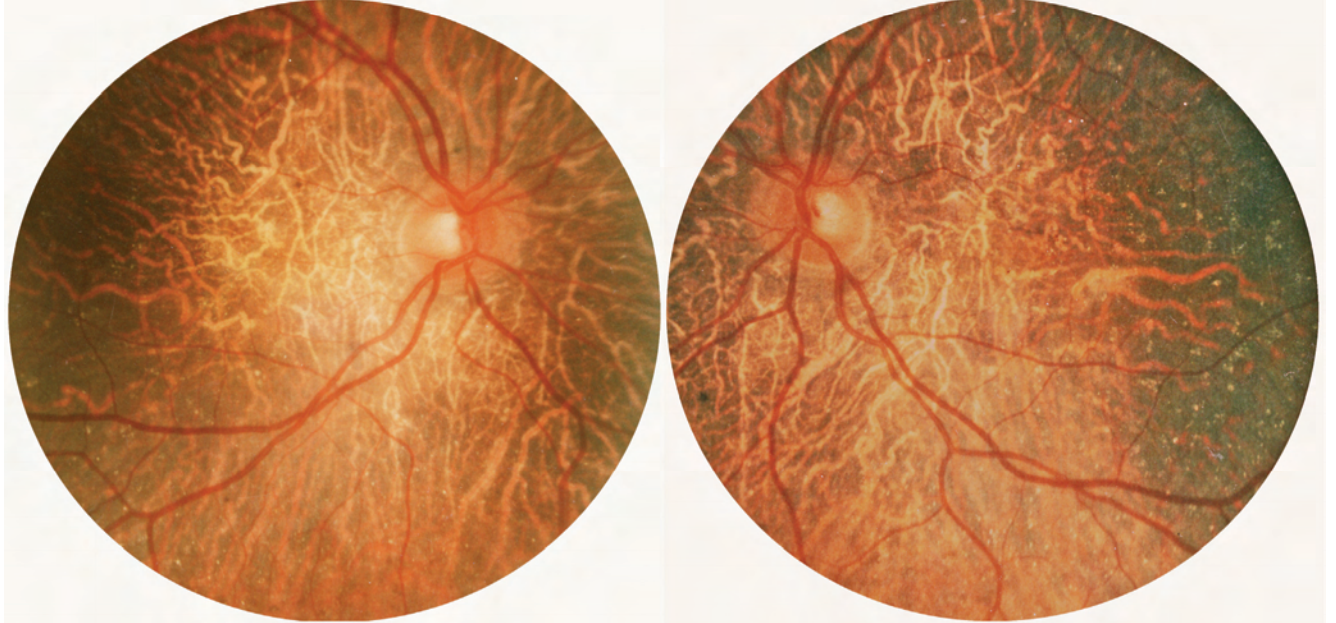


**Fig.4 :** Patient de la figure 2 et 3 à l'âge de 35ans. La vision est de 8/10ème à droite et 10/10ème à gauche. Il existe une dyschromatopsie d'axe bleu jaune, au champ visuel un scotome absolu para central de 5 à 10 degrés épargnant le point de fixation. L'ERG est altéré et de type négatif avec en photopique une onde B de 50 $\mu$ V et en scotopique une onde a de 150 $\mu$ V et une onde b de 130 $\mu$ V, l'EOG est altéré à droite comme à gauche <sup>6,7</sup> (Courtoisie du Pr J.-J. Delaey).

Au niveau cornéen, la kératopathie est marginale et assez particulière puisqu'elle ressemble à une dystrophie de Schnyder avec de petites opacités intra stromales localisées préférentiellement sur les berges de la cornée (Fig. 6).

Au niveau rétinien, les ponctuations se situent aussi bien dans les couches internes et externes que dans la choroïde. Elles sont visibles au début de l'affection préférentiellement au centre de la rétine, en maculaire et périmaculaire, mais on les observe ensuite dispersées et innombrables au niveau du pôle postérieur, l'extrême périphérie restant relativement épargnée (Fig. 4). Leur aspect est réfringent à l'ophtalmoscopie et elles apparaissent plus nettement sur les clichés en lumière bleue. Elles ont tendance à s'effacer et disparaître avec l'évolution atrophique de la rétine ce qui constitue le second stade de la maladie (Fig. 5). A ce stade le calibre des vaisseaux rétiniens est toujours normal et l'atrophie chorio-rétinienne apparaît évidente au pôle postérieur, elle est constituée en un premier temps d'une dépigmentation globale de l'épithélium pigmenté visible en angiographie et de plages arrondies où la chorio-capillaire disparaît, ces plages s'étendent, fusionnent et entourent progressivement macula et papille (Fig. 6). Elles gagnent ensuite la mi-périphérie et confluent plus ou moins entre elles. Au stade terminal, la confluence des plages atrophiques conduit à une atrophie majeure de la chorio-rétine du pôle postérieur à l'extrême périphérie, cette dernière apparaissant cependant moins sévèrement altérée (Fig.7) <sup>4,10</sup>. Mais l'aspect peut être plus polymorphe et si, les ponctuations rétiniennes, les artères de calibre pratiquement normal et l'atrophie chorio-rétinienne sont les signes les plus constants, on observe parfois des pigmentations en amas ou

plus ou moins ostéoblastique en périphérie et comme dans bien des dystrophies rétinienne dégénératives assez rarement des lésions fibrogiales (Fig. 7) <sup>4</sup>.



**Fig. 5 :** Patient de la Fig. 2 dix ans plus tard. Les ponctuations jaunâtres et réfringentes du pôle postérieur ont disparu de même que la chorio-capillaire, l'épithélium pigmenté et la rétine. On les retrouve sur les berges de l'atrophie centrale.

### **3 Examens complémentaires indispensables :**

#### **3.1. Biomicroscopie du segment antérieur**

Les ponctuations blanches intra-cornéennes sont de taille variable et situées dans toute l'épaisseur du stroma. Elles sont plus nombreuses près du limbe et ne modifient pas l'acuité visuelle. Elles persistent pendant toute l'évolution de la maladie contrairement aux ponctuations rétinienne (Fig. 6).

#### **3.1. Autofluorescence**

Les zones d'atrophie chorio-rétiniennes centrales sont hypofluorescentes et les cristaux rétinien ne sont pas autofluorescents. La plage centrale d'atrophie chorio-rétinienne est entourée d'une rétine hypofluorescente couverte de multiples petites taches fluorescentes évoquant l'autofluorescence des taches flavimaculées de la maladie de Stargardt <sup>1,16</sup>. La portion extrême de rétine périphérique est relativement saine.

#### **3.2. OCT spectral**

L'OCT montre l'accumulation de cristaux qui se situent préférentiellement dans la rétine interne, mais également au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien et de la choroïde <sup>1</sup>.

#### **3.3. Angiographie à la fluorescéine et à l'indocyanine**

En angiographie fluorescéinique les îlots d'hypofluorescence du pôle postérieur au niveau de la macula et en péripapillaire correspondent à des zones où l'épithélium pigmenté persiste et en dehors de ces plages l'hyperfluorescence est en rapport avec une dépigmentation de

l'épithélium pigmentaire (Fig. 3). La rétine périphérique peut avoir un aspect normal dans les formes encore localisées au pôle postérieur mais dans les formes évoluées et étendues où l'atrophie choriorétinienne devient évidente on peut observer une rupture de la barrière hémato rétinienne (Fig. 3, 5 et 8). A l'ICG, Mataftsi et col. Ont démontré qu'il existait des anomalies au tout début de la maladie avec des plages hypofluorescence (hypoperfusion) autour du vortex des veines choroïdiennes en périphérie, que la fluorescence maculaire est augmentée et qu'il apparaissait en phase tardive au pôle postérieur des points d'hyperfluorescence bien distincts des dépôts cristallins, correspondant à des modifications de la chorio-capillaire <sup>10</sup>.

### 3.4. Examens fonctionnels

La vision chromatique est normale au début, elle s'altère rapidement selon un axe bleu-jaune. Le champ visuel central se modifie également progressivement. Lorsque l'affection est dépistée, on trouve en général un large scotome central plus ou moins profond dans la zone de 5 à 20° épargnant au début le point de fixation. L'isoptère périphérique est normal au début et se rétréci progressivement.

### 3.5. Apport de l'Electrophysiologie

Pour Tomoaki et coll. il s'agit d'une "rod-rod dystrophie" et l'ERG scotopique est plus altéré que le photopique <sup>11</sup>. Nous n'avons pas trouvé la même chose au début de l'affection pour notre patient (figures 2, 3, 4, 5, 7, et 8) où l'ERG photopique plein champ est altéré en premier de même que le point alpha en adaptométrie alors que l'affection vient d'être découverte. Il est vrai que très rapidement l'ERG scotopique se dégrade et que la nyctalopie s'installe de façon plus ou moins majeure en fonction du stade de la maladie (Fig. 8).

## 4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. Yuzawa et col <sup>17</sup> ont décrit l'évolution centrifuge de l'atrophie chorio-capillaire/épithélium pigmentaire de la macula vers la périphérie en trois stades : Le premier stade avec la perte du reflet maculaire et l'apparition de nombreux cristaux réfringents sur l'ensemble pôle postérieur rétinien. Un deuxième stade dit intermédiaire avec autour de la macula au pôle postérieur des lésions arrondies ou lobuleuses d'atrophie de la chorio-capillaire, hypofluorescentes en angiographie, plus ou moins confluentes et dispersées sur le fond rétinien qui semblent préserver un moment la macula et la rétine péripapillaire. L'extension de ces plages vers la périphérie s'accompagne de dépôts pigmentaires rétiens. Enfin un stade terminal avec atrophie majeure du pôle postérieur, disparition des cristaux dans cette atrophie majeure et dépôts pigmentaires rétiens plus nombreux en mi-périphérie.

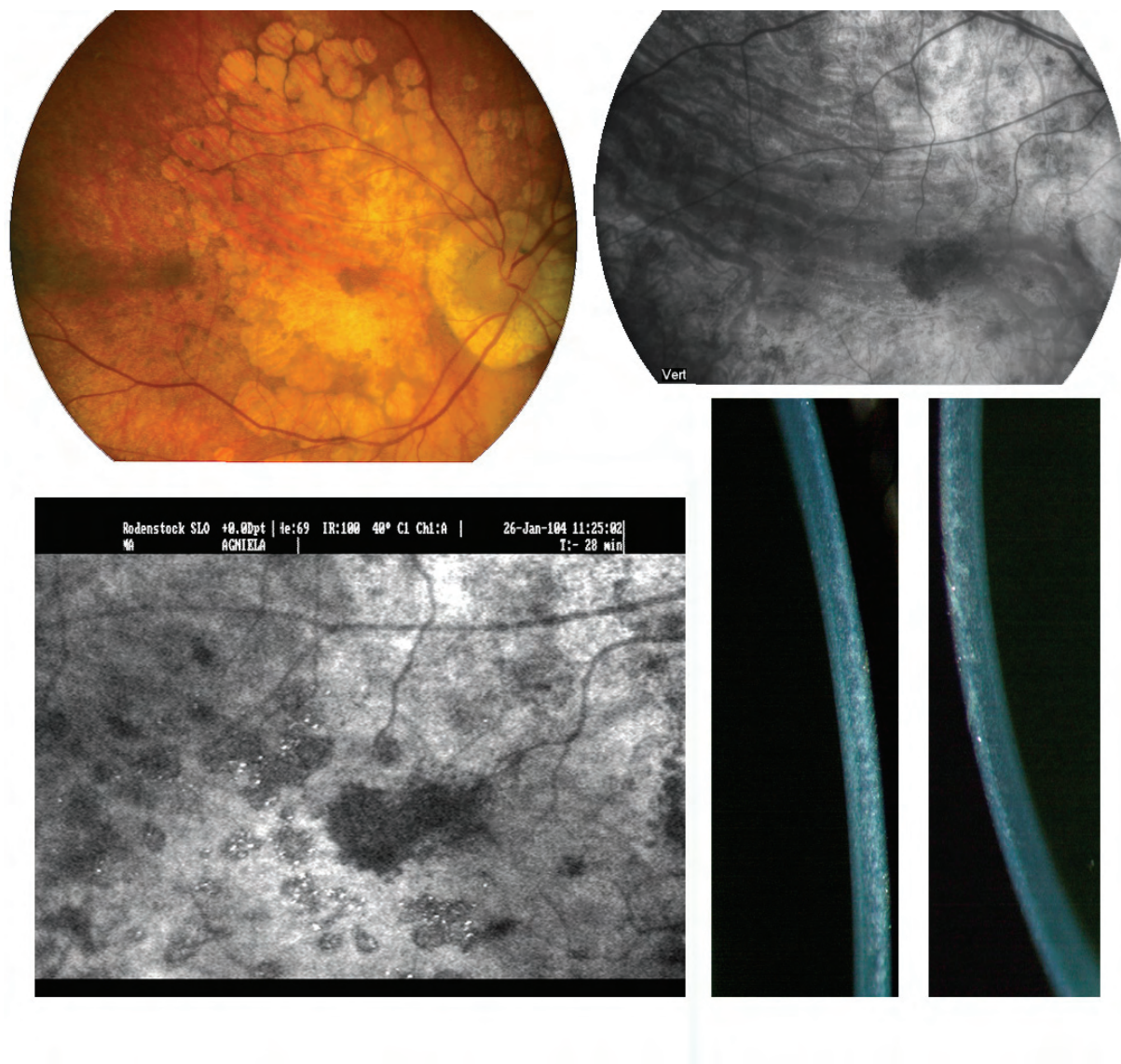
4.2. L'évolution reste cependant assez variable selon les cas observés et la sévérité de la mutation. En général lorsque la maladie est dépistée c'est au deuxième stade, vers la trentaine, elle met encore quinze à vingt ans pour altérer sévèrement l'acuité visuelle et constituer l'atrophie choriorétinienne invalidante du pôle postérieur qui ne laisse plus parfois qu'une vague perception lumineuse.

## 5. Formes atypiques

La forme classique comporte les lésions rétiniennes et les lésions cornéennes. La plupart des cas n'ont pas de cristaux cornéens. Il existe des formes atypiques, dans l'âge d'apparition (soit très tôt avant dix ans, soit tardivement après cinquante ans), dans la localisation des taches au



fond d'œil (soit confinées au pôle postérieur soit plus diffuses), dans les complications fibrogliales (pôle postérieur).

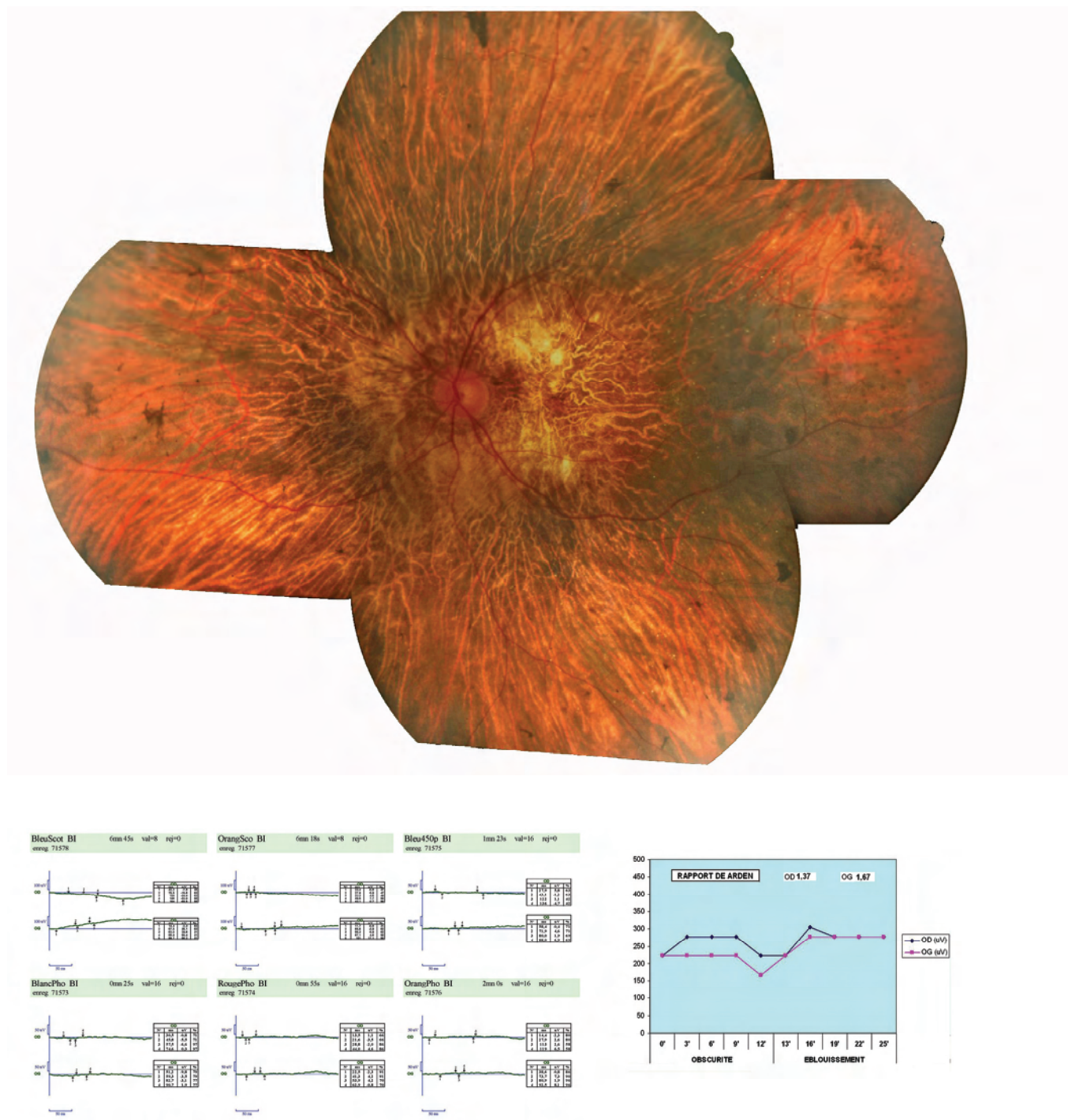


**Fig. 6:** Le diagnostic de BCD n'est pas toujours évident et il existe probablement plusieurs types de dystrophie de Bietti avec dépôts cornéens. Il s'agit ici d'une patiente italienne, examinée pour la première fois à l'âge de 64 ans, qui présente, après une évolution de plus de dix ans, une acuité de 3/10<sup>ème</sup> à droite et 1/20<sup>ème</sup> à gauche, une dégénérescence maculaire atrophique de type choroïdienne avec ponctuations réfringentes maculaires, des inclusions cornéennes réfringentes sur toute la cornée mais plus denses près du limbe, un champ visuel altéré avec scotome annulaire profond de 15 à 45°, un ERG altéré avec diminution des 2/3 de son amplitude en photopique et scotopique et un EOG également altéré. Le bilan sanguin, triglycéride, cholestérol, acide oxalique et amino acides est normal. Cette dystrophie va évoluer en une dizaine d'années vers une atrophie chorioretinienne globale du pôle postérieur. L'âge de découverte et l'aspect maculaire atypique ne sont pas en faveur de la BCD mais on observe les taches réfringentes caractéristiques sur la rétine sur la cornée ainsi qu'une origine italienne.

## 6. Histologie:

Le gène responsable de la maladie, le cytochrome P450, agit sur le métabolisme des lipides et provoque une accumulation de dépôts. Les dépôts intra cornéens de la kératopathie marginale ont une taille de 15µm, ils sont plus petits que les dépôts intra rétiens qui peuvent aller jusqu'à 50µm.

On trouve également ces dépôts en microscopie électronique dans les lysosomes des lymphocytes circulants et les fibroblastes conjonctivaux, ils sont formés d'une association de lipides et d'ester de cholestérol<sup>5, 8, 14</sup>.

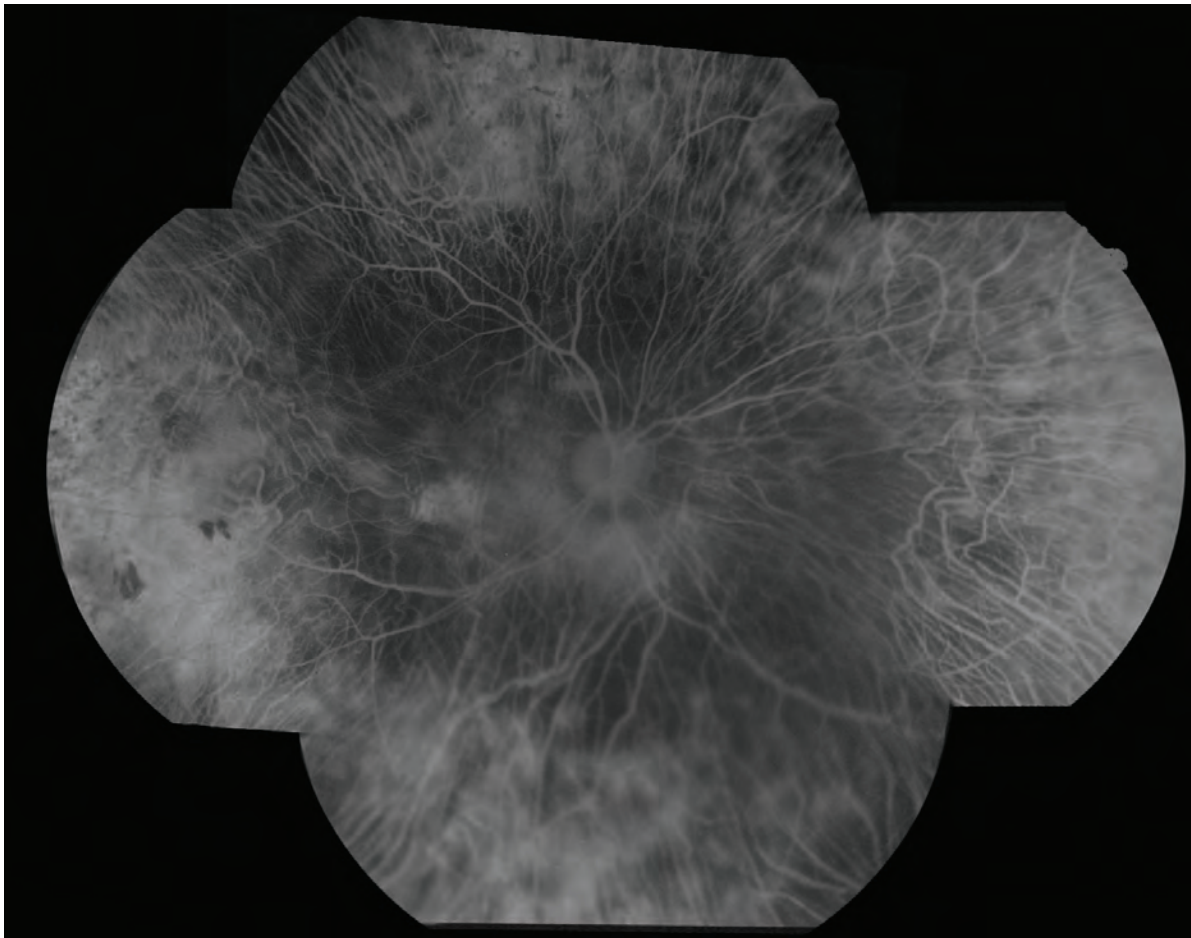


**Fig. 7:** Stade terminal de la BCD (Patient de la Fig 2). En 1991, vingt ans après le diagnostic, il persiste quelques ponctuations réfringentes en périphérie. L'atrophie chorio-rétinienne est majeure au pôle postérieur comparativement à la périphérie. Il semble y avoir une petite préservation en péripapillaire et en para fovéolaire de l'épithélium pigmentaire. L'ERG est non enregistrable. Au dernier examen, soit 43 ans après les premiers signes de la maladie, le patient présente une cécité complète et il ne persiste qu'une vague perception de la lumière en temporel.



## 7. Aspect thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun traitement pour cette affection. Comme pour la plupart des dystrophies rétiniennes invalidantes, l'arrêt du tabac et une alimentation riche en antioxydants sont conseillés. Les compléments alimentaires peuvent être également prescrits et la rééducation basse vision doit être proposée selon l'acuité résiduelle.



**Fig. 8 :** Angiographie ( patient figure 2 après évolution de 20 ans). Il persiste en extrême périphérie nasale un peu d'épithélium pigmenté et de choriocapillaire.

## 8. Diagnostic positif et différentiel

Certaines affections, très proches ophtalmoscopiquement de la BCD, peuvent prêter à confusion en particulier la rétinite ponctuée albescente. La présence de ponctuations réfringentes au fond d'œil, de même que toute maculopathie avec plages arrondies d'atrophie choriorétinienne hypofluorescentes, doit orienter vers un examen soigneux de la cornée à la recherche d'une dystrophie cristalline. La recherche d'une mutation dans le gène CYP4V2 et l'examen en microscopie électronique des lymphocytes circulants à la recherche d'inclusions lipidiques peuvent amener à confirmer le diagnostic. Les ponctuations rétinienne sont également observées dans d'autres affections qu'il convient d'éliminer: intoxication au méthoxyflurane, cystinose, hyperornithinémie, rétinopathie au talc, syndrome de Sjögren-Larson et intoxication à la canthaxantine et au tamoxifène.

## **Ce qu'il faut retenir pour la dystrophie de Bietti.**

- La BCD est souvent non diagnostiquée et représente jusqu'à 3% des rétinites pigmentaires non syndromiques.**
- Son hérédité est autosomique récessive. Le gène CYP4V2 responsable de l'affection intervient dans le métabolisme des lipides.**
- Histologiquement il y a accumulation de cristaux formés de dépôts de lipides et d'ester de cholestérol dans les lysosomes des lymphocytes et dans certains tissus dont la rétine et la cornée. Les dépôts cristallins visibles au fond d'œil disparaissent dans les zones d'atrophie chorioretinienne.**
- La maladie débute le plus souvent dans les deux ou trois premières décennies et évolue sur quinze à vingt ans.**
- les premiers signes sont une mauvaise adaptation en mésopique puis une baisse d'acuité visuelle.**
- En angiographie on trouve des plages arrondies et centrales d'hypofluorescence, un épithélium altéré et les dépôts cristallins ne sont pas fluorescents.**
- Au stade terminal il existe une large atrophie chorioretinienne du pôle postérieur.**
- Il n'y a pas de traitement spécifique.**

## **Bibliographie:**

- 1) Ayata A, Tatlipinar S, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Autofluorescence and OCT features of Bietti's crystalline dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2008 May;92(5):718-20.
- 2) Bietti, G. B. Su alcune forme atipiche o rare di degenerazione retinica. *Boll. Oculist.* 16: 1159-1239, 1937.
- 3) Bietti, G. : Ueber familiaeres Vorkommen von 'Retinitis punctata albescens' (verbunden mit 'Dystrophia marginalis crystallinea corneae'), Glitzern des Glaskoerpers und anderen degenerativen Augenveraenderungen. *Klin. Mbl. Augenheilk* 1937; 99: 737-757.
- 4) Chan WM, Pang CP, Leung AT, Fan DS, Cheng AC, Lam DS. Bietti crystalline retinopathy affecting all 3 male siblings in a family. *Arch Ophthalmol.* 2000 Jan;118(1):129-31.
- 5) Emiko Furusato, J. Douglas Cameron and Chi-Chao Chan. Evolution of Cellular Inclusions in Bietti's Crystalline Dystrophy *Ophthalmology and Eye Diseases* 2010;2 9–15
- 6) Francois J, De Laey JJ. Bietti's crystalline fundus dystrophy. *Ann Ophthalmol*, 1978; 10:709-16.
- 7) François J, de Laey JJ. Biettische kristalline Fundusdystrophie *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1977; 170:353–62.
- 8) Lee J, Jiao X, Hejtmancik JF, Kaiser-Kupfer M, Gahl WA, Markello TC, Guo J, Chader GJ. The metabolism of fatty acids in human Bietti crystalline dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jul;42(8):1707-14.
- 9) Li, A., Jiao, X., Munier, F. L., Schorderet, D. F., Yao, W., Iwata, F., Hayakawa, M., Kanai, A., Chen, M. S., Lewis, R. A., Heckenlively, J., Weleber, R. G., Traboulsi, E. I., Zhang, Q., Xiao, X., Kaiser-Kupfer, M., Sergeev, Y. V., Hejtmancik, J. F. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. *Am. J. Hum. Genet.* 74: 817-826, 2004.
- 10) Mataftsi A, Zografos L, Milla E, Secretan M, Munier F. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy : A cross-sectional study. *Retina* 2004 ; 24(3):416-426.
- 11) Tomoaki Usui, Naoyuki Tanimoto, Mineo Takagi, Shigeru Hasegawa, Haruki Abe Rod and cone a-waves in three cases of Bietti crystalline chorioretinal dystrophy *American Journal of Ophthalmology*, Volume 132, Issue 3, September 2001, Pages 395-402
- 12) Turut P, Asseman R, Robinet G. Scintillating punctuate retinopathy (La rétinopathie ponctuée scintillante) *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1972 Nov;72(11):1135-7. French. No abstract available. PMID: 4667837
- 13) Welch, R. B. : Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy: crystalline retinopathy. *Trans. Am. Ophthal. Soc* 1977 ; 75: 164-179.
- 14) Wilson, D. J., Weleber, R. G., Klein, M. L., Welch, R. B., Green, W. R. Bietti's crystalline dystrophy: a clinicopathologic correlative study. *Arch. Ophthalmol.* 107: 213-221, 1989.
- 15) Xiao X., Mai G., Li S., Guo X., Zhang O. Identification of CYP4V2 mutation in 21 families and overview of mutation spectrum in Bietti crystalline corneoretinal dystrophy *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 409: 181-186, 2011
- 16) Yanagi Y, Tamaki Y, Fukushima H. Fine retinal crystalline deposits observed by confocal scanning laser ophthalmoscopic examination using infrared light. *Br J Ophthalmol.* 2003 Apr; 87(4):509-10.
- 17) Yuzawa M, Mae Y, Matsui M. Bietti's crystalline retinopathy. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1986, 7: 9-2